慢加急性肝衰竭诊断标准的研究进展及差异

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0493

王霞，杨晋辉，郑梦瑶，江婷，徐智媛，马红琳

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82160106）；云南省科技厅科技计划项目（2019FE001）；云南省教育厅科学研究基金项目（2020J0181）

650101 云南省昆明市 昆明医科大学第二附属医院消化内科
通信作者：杨晋辉，消化内科主任，主任医师；E-mail:yangjinhuikyfey@163.com

摘要：慢加急性肝衰竭（acute-on-chronic liver failure，ACLF）指在慢性肝病基础上遭受急性打击后出现急性肝功能失代偿，以多器官功能衰竭、短期高死亡率和严重的全身炎症反应为主要特征的一组独特的临床综合征。由于 ACLF 的病因及临床特征等存在明显的差异，导致国内外对 ACLF 的定义尚存争议，目前国内外 ACLF 的诊断标准多达十余种，为临床医生带来许多困惑。本文通过回顾目前几种较为常用的 ACLF 的定义及诊断标准的相关研究，比较各 ACLF 诊断标准之间的差异，以帮助临床医生尽早识别 ACLF，优化临床决策。

关键词：慢加急性肝功能衰竭；诊断；定义

Research progress and difference in diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure

Abstract: Acute-on-chronic liver failure is a unique type of clinical syndrome following an acute attack on the basis of chronic liver disease, which is characterized by multi-organ failures, high rates of short-term mortality and severe systemic inflammatory response. Due to the obvious differences in the etiology and clinical features of ACLF, the definition of ACLF is still controversial at home and abroad, and there are more than ten diagnostic criteria for ACLF at home and abroad, which brings many confusions to clinicians. This paper reviews several commonly used definitions and diagnostic criteria of ACLF and compares the differences among the diagnostic criteria of ACLF, so as to help clinicians identify ACLF as soon as possible and optimize clinical decision making.

Key words: Acute-on-chronic liver failure; Diagnosis; Definition

慢加急性肝衰竭（acute-on-chronic liver failure，ACLF）指在慢性肝病基础上遭受急性打击后出现急性肝功能失代偿，以多器官功能衰竭、短期高死亡率和严重的全身炎症反应为主要特征的一组独特的临床综合征[1]。最新的一项大型荟萃分析表明[2]，ACLF 的全球患病率约为 35%，90 天死亡率约为 58%。由于目前全球尚无统一的 ACLF 的诊断标准，临床医生在诊治 ACLF 时常常会有困惑，因此本文通过回顾目前较为国内外常用的 ACLF 的定义及诊断标准的相关研究，分析各 ACLF 诊断标准之间的差异，以帮助临床医生更好的认识 ACLF，优化临床决策。

1.国内外慢加急性肝衰竭的诊断标准

1995 年日本的 Ohnishi 和 Muto 教授首次将 ACLF 描述为一种肝脏的急、慢性打击同时出现的情况[3]，此后的 20 多年间，亚太肝病学会（Asian Pacific Association for the Study of the Liver，APASL）、欧洲肝病学会（European Association for the Study of the Liver，EASL）、北美终末期肝病联盟(North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease ，NACSELD)等其他基于国家或地区的队列研究相继发布了 ACLF 的定义及诊断标准：

1.1 亚太肝病学会慢加急性肝衰竭联盟（APASL ACLF Research Consortium，AARC）

在 2008 年亚太肝病学会年会上，ACLF 工作组的专家们回顾了所有已发表的文献，共享了 20 多个国家 ACLF 案例，认为以往对 ACLF 的定义偏重于病情较重的患者，可能会遗漏那些病情正在发展、早期诊治有极大可能使疾病逆转甚至治愈的患者。最终达成一致，将 ACLF 定义为：在（先前诊断或未诊断）慢性肝病基础上出现的急性肝功能损伤，以黄疸（血清胆红素≥ 5 mg/dl）和凝血障碍（INR≥1.5 或 PTA＜40%）为最初表现,并且 28 天内并发腹水和(或)肝性脑病[4]。而后基于 AARC 的前瞻性多中心队列研究，相继在 2014、2019 年更新了 ACLF 专家共识[5,6]，AARC 强调 ACLF 的诊断要点主要包括：（1）ACLF 急性肝损伤的时间窗：强调了 ACLF 患者 28 天高死亡率；（2）慢性肝病的定义：肝硬化与非肝硬化慢性肝病（病毒性、酒精性及非酒精性脂肪性肝病等所致的慢性肝炎或肝硬化），既往发生过肝硬化失代偿的患者应该被除外。~~除外既往发生过失代偿的肝硬化患者的慢性肝病患者~~；（3）急性诱发因素，主要考虑肝脏自身诱因，如嗜肝病毒的再激活、药物等，AARC 认为现有的研究较少支持感染本身会导致黄疸及肝衰竭，将感染视为 ACLF 的并发症；（4）ACLF 的可逆性， 即：胆红素降至 5mg/dl 以下，凝血障碍逆转到 INR＜1.5，肝性脑病和(或)腹水消退，肝储备改善，肝纤维化减轻，门脉压力降低。并指出 ACLF 的逆转中位时间为 30 天，在 AARC 的研究中发现生存超过 90 天的 ACLF 患者中，70%的患者生存时间可超过 1 年。（5）疾病严重程度评估：最新

提出的 AARC 评分系统被认为可以有效的预测病情发展及预后，其主要参数包括总胆红素、血肌酐、血清乳酸、INR 和肝性脑病五个变量，简便易于床旁使用。AARC 评分在预测 28 天死亡率方面优于常用的 MELD 和 CLIF-SOFA 评分，三者 28 天死亡率分别为 12.7%，44.5%和 85.9%[7]。与其他预后评分系统相比，AARC 评分在预测非亚洲人群的 ACLF 患者的 28 天、90 天和 180 天死亡率也同样具有良好的预测价值[8]。（6）2019 版共识认为现有的 ACLF 定义可以用于儿童 ACLF 的诊断，AARC 评分也可以预测儿童 ACLF 的预后。印度的一项多中心研究发现将 AARC 诊断标准用于儿童时，ACLF 的总体患病率为 13.4%，短期死亡率为 29.8%，并且 AARC 分≥11 分的患儿被认为是紧急肝移植的候选患者[9]。尽管 AARC 的研究中纳入的慢性肝病患者主要与 HBV 感染有关，与欧美、日本等地区的慢性肝病人群的病因及临床特征存在明显的差异，但在这些国家或地区的相关研究中也证实 APASL 标准可以识别那些病情轻或正在发展的早期 ACLF 患者[10,11]。

1.2 欧洲慢性肝病学会（European Association for the Study of the Liver ，EASL）

鉴于当时 ACLF 的诊断标准多基于专家共识，缺乏循证医学证据支持，2011 年 CANONIC 研究团队在欧洲 8 个国家 29 家肝病中心开展了一项前瞻性研究[1]，研究纳入的主要为酒精性肝病及 HCV 感染所致的肝硬化患者，该研究表明 ACLF 不同于“单纯的”急性失代偿肝硬化，其具有多器官功能衰竭和严重的全身炎症反应的临床特征，短期死亡率比急性失代偿肝硬化高 15 倍。EASL 将 ACLF 定义为：在肝硬化的基础上出现急性肝功能失代偿，以多器官功能衰竭（肝、神经、肾、凝血、肺、循环）和短期高死亡率（28 天死亡率＞15%）为主要特点。此外，CANONIC 团队通过改良序贯器官衰竭评分（SOFA）建立了慢性肝衰竭序贯器官衰竭评分系统（CLIF-SOFA）用于评估病情的严重程度，根据器官衰竭情况对 ACLF 进行分级，NO ACLF 包括三个亚组：（1）无器官衰竭的患者；（2）单一的非肾器官衰竭（即单一的肝、凝血、循环或呼吸衰竭）且血肌酐＜1.5mg/dl 且不伴有肝性脑病的患者；（3）单一的神经衰竭合并血肌酐＜1.5mg/dl 的患者；~~将 ACLF 分为 3 级，~~ACLF-1 级包括：（1）~~慢性肝病患者合并~~单一的肾衰竭；（2）单一的非肾器官衰竭，合并血清肌酐在 1.5-1.9mg/dl 之间，伴或不伴轻到中度肝性脑病；（3）单一神经衰竭（III/IV级肝性脑病）合并血清肌酐在 1.5-1.9mg/dl 之间~~肾损害~~；ACLF-2 级：指满足（肾脏、胆红素、凝血、呼吸、循环、神经）器官衰竭中的 2 个； ACLF-3 级：指 3 个及以上器官衰竭，ACLF-1 级到 3 级的 28 天死亡率分别为 22%、32%、76%。值得注意的是，EASL 标准的慢性肝病特指肝硬化，并且 TB≥12mg/dl 是诊断肝衰竭的唯一指标，对凝血功能衰竭(INR＞2.5 或血小板计数≤20x10^3/μl)的定义也更为严苛，并且同时考虑肝内、外诱因，将细菌感染、消化道出血视为最主要的诱发因素。EASL 诊断标准是 ACLF 研究领域首个基于循证医学证据制定的诊断标准，由于该研究的纳入的慢性肝病人群主要为酒精性、HCV 感染相关的肝硬化患者，对其他病因的肝病人群的适用性尚存疑问。近期我国、印度及新加坡等国家发表的相关研究证实了 EASL 诊断标准也能较好预测其他肝病人群的短期死亡率，优化 ICU 监护、早期肝移植等肝病终末期的临床管理[10-14]。

1.3 北美终末期肝病联盟（North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease ，NACSELD）

NACSELD 通过对北美的 8 个肝病中心感染相关肝硬化住院患者的调查，发现感染在肝硬化人群中占很大比例，细菌或真菌感染极大地增加了肝硬化患者的并发症的发生及死亡的风险，最终走向肝移植[15]。鉴于当时没有专门针对感染相关的 ACLF（Infection-related Acute-on-Chronic Liver Failure, I-ACLF）的诊断标准，为了改善预后和资源分配，制定一个简单、易操作的诊断标准。NACSELD 在 18 个肝病中心对因感染而住院的肝硬化患者进行了一项前瞻性研究[16]，将 I-ACLF 定义为在肝硬化基础上并发感染且出现≥2 个器官衰竭（循环、神经、肾脏、呼吸）。各器官功能衰竭的定义为：（1）休克；（2）III/IV级肝性脑病；（3）肾脏需要替代治疗；（4）呼吸需要机械通气设备支持。NACSELD 的研究中发现 I-ACLF 患者的生存率与肝外器官衰竭数量的增加的密切相关，1、2、3、4 个器官衰竭的患者，相应的 30 天生存率分别为 72.6%，51.3%，36%，23%。随后，一项纳入 1079 例感染相关肝硬化患者和 1596 例非感染相关肝硬化患者的多中心前瞻性研究验证了 NACSELD 标准对不合并感染的肝硬化住院患者同样适用[17]。美国一项全国性队列研究也验证了 NACSELD 标准在预测失代偿性肝硬化患者短期生存率方面较为出色，可以早期筛选出急需肝移植的患者[18]。由于 NACSELD 的研究对象主要酒精性和 HCV 相关的肝硬化患者，其定义中也并不包括肝脏和凝血功能衰竭，故应用于我国肝病人群的相关研究较少，近期我国学者在比较 EASL 标准与 NACSELD 标准预测肝硬化预后表现的研究中发现 NACSELD 标准预测短期死亡率方面准确性较高，但敏感性较低[12]。

1.4~~1.2~~ 日本的 ACLF 诊断标准

日本的一项全国性调查显示[19]，日本肝硬化患者的主要病因是丙型病毒性肝炎（占 60.9%），日本肝硬化患者的临床特征可能与欧洲和美国患者相似，与中国、印度等亚洲国家并不相同，日本 ACLF 的急性损伤因素主要为酗酒，与欧美肝病人群又存在一定差异。为了建立适合日本肝病人群的 ACLF 诊断标准，日本难治性肝病研究小组进行了一项多中心回顾性研究，于 2018 年发布了日本的 ACLF 诊断标准：肝硬化患者且 Child-Pugh 评分在 5-9 分之间，在急性打击下 28 天内出现严重肝功能恶化(TB≥5.0mg/dl，PTA≤40%或 INR≥1.5)可诊断为 ACLF[11,20]。对于评估 ACLF

批注 [72]: 此处应为 1.4

的预后，日本的 ACLF 诊断标准参考 EASL-CLIF 联盟的标准以 6 个器官功能衰竭情况评估病情的严重程度。随后日本一项全国性研究对该标准进行了验证[21]，发现在该标准下日本 ACLF 的患病率为 37%，无肝移植生存率为 48%，并指出该诊断标准有助于识别急性损伤后预后不良的肝硬化患者。由于日本的 ACLF 标准提出较晚，且尚需要更多大型的队列研究对其进行验证，故目前国际较少适用。

1.5 中国的 ACLF 诊断标准的发展

中华医学会（(Chinese Medical Association，CMA)）首次在 2006 年版《肝衰竭诊治指南》中提及 ACLF 这一概念，指南先后经过 2012、2018 年两次修订[22-24]：（1）定义：将 ACLF 定义为在慢性肝病基础上，由各种诱因引起以急性黄疸加深（血清 TBil≥10 倍基线值,或每天上升≥17.1μmol/L）和凝血功能障碍（PTA≤40%或 INR≥1. 5）为肝衰竭主要表现的综合征，可合并肝性脑病、腹水、感染、肝肾综合征等并发症。（2）分期：2006 年版指南将 ACLF 分为早期、中期、晚期，用来评估疾病的严重程度，2012 年增加了 ACLF 前期，2018 版指南在此基础上加入了肝外器官功能衰竭情况,国内的一项研究也表明这样的 ACLF 分期区分了不同阶段的 ACLF 患者，在预测 90 天死亡率方面以及筛选优先肝移植患者方面表现均较好[25]。2018 版指南将 ACLF 前期定义为出现严重消化道症状，黄疸加深（85.5μmol/L≤TBil≤171μmol/L），有出血倾向（40%<PTA≤50%或 INR<1.5）。但是也有学者认为此定义对 HBV 相关的 ACLF 前期的患者检出率较低，不适用于我国临床实际[26]，近期慢加急性肝衰竭联盟将在中国 14 家三甲医院开展前瞻性队列研究对这一概念进行验证[27]。（3）分型：基于 2014 年 WGO 提出的 ACLF 的分型[28]，2018 版指南根据不同慢性肝病基础将 ACLF 分为 3 型，A 型：在慢性非肝硬化肝病基础上发生的慢加急性肝衰竭；B 型：在代偿期肝硬化基础上发生的慢加急性肝衰竭（4 周内）；C 型：在失代偿期肝硬化基础上发生的慢加急性肝衰竭。穆等人的研究表明三型患者的临床特点、预后以及影响预后的危险因素均有差异，A 型、B 型和 C 型 ACLF 患者的 28d 死亡率分别为 22.2%，27.1%和 37.6% ，影响 A、B 型预后的独立因素包括反映肝脏坏死的实验室指标和并发症，影响 C 型预后的独立因素只有并发症，因此基于肝病基础分类有利于临床患者的管理和诊治，适用于中国的 HBV-ACLF 患者[29]。近期陈煜教授团队提出一种新的 ACLF 动态转归分型，根据 ACLF 患者的病情发展过程，将其分为快速进展型、快速恢复型、缓慢进展型、缓慢恢复型、缓慢持续型，这一动态分型不仅可以区分出不良预后患者肝移植的紧迫性，还可以区分生存患者恢复时间的长短，有利于更好地制定分级诊疗策略以及院外随访计划[30]。

考虑到我国为 HBV 高发地区，为了制定 HBV 感染相关的 ACLF (HBV-ACLF)的诊断标准，中国重症乙型肝炎研究小组（Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B，COSSH）在中国 13 家三甲医院开展了一项前瞻性队列研究[31]。研究发现 HBV 再激活是 HBV-ACLF 最常见的潜在诱发事件，HBV-ACLF 患者的短期死亡率（肝硬化 52.1%、非肝硬化 60.2%）显著高于非 HBV-ACLF 患者（28.0%）。COSSH 将 HBV-ACLF 定义为一种与 HBV 感染相关的慢性肝病患者(无论是否存在肝硬化)具有短期高死亡率的复杂综合征，其特征是肝功能急剧恶化和多器官功能衰竭，并指出 HBV 相关慢性肝病患者，只要满足血清总胆红素≥12mg/dl 和 INR≥1.5 均应诊断为 ACLF。与 EASL 标准相似，COSSH 标准也根据肝脏及肝外器官衰竭情况将肝脏（凝血、胆红素）及肝外器官衰竭（肾脏、神经、呼吸、循环）均考虑在内，将 ACLF 分为 3 级，具体如下：ACLF-1 级包括：（1）单一的肾衰竭（血肌酐≥2mg/dl）；（2）单一肝衰竭伴 INR≥1.5 或肾损伤（血肌酐在 1.5-1.9mg/dl）或 I-II 级肝性脑病；（3）单一器官衰竭（凝血、呼吸、循环）伴肾损伤或 I-II 级肝性脑病；（4）单一神经衰竭伴损伤。ACLF-2 级：指 2 个器官衰竭（胆红素、凝血、肾脏、呼吸、循环、神经）； ACLF-3 级：指 3 个及以上器官衰竭，ACLF-1 级到 3 级的 28 天死亡率分别为 21%、61%、93%。。与 EASL 标准相比 COSSH 标准将凝血功能的临界值界定为 INR≥1.5（与 APASL 标准一致），将研究人群扩大至未发生肝硬化的患者，这一新标准使 ACLF 患者的诊断增加了近 20%，因此使更多的患者增加了早期接受治疗的机会，极大的降低死亡率[31]。

批注 [73]: 可阐述具体分级

2. 比较几种 ACLF 诊断标准

2.1 东西方 ACLF 诊断标准的主要差异

目前国际上 ACLF 的诊断标准大相径庭，主要源于各个国家或地区慢性肝病人群的病因不同。(西方型）欧美人群以酒精性肝病为主，主要表现为全身多脏器功能衰竭，肾脏衰竭为较早出现的器官衰竭；(东方型）中国及大部分亚洲国家以乙型病毒性肝炎为主，这部分患者早期以肝衰竭（黄疸、凝血功能障碍、腹水、肝性脑病）为主要临床表现，仅在疾病晚期才出现其他脏器功能损伤或衰竭。东西方 ACLF 诊断标准的不同之处主要包括（见表 1）[1,5,16,24,31]：（1）东西方制定 ACLF 诊断标准的目的不同：东方主要是为了早期识别 ACLF，及时干预，最大程度预防其发展为多器官功能衰竭，西方则主要是为了筛选出急需肝移植的患者，优化医疗资源分配；（2）慢性肝病基础：APASL 标准排除先前肝硬化失代偿的患者，EASL 与 NACSELD 标准只包括肝硬化患者，CMA 标准则包括肝硬化或者非肝硬化患者；（3）急性诱发事件：ACLF 的急性诱发事件主要包括肝内与肝外因素。由于东方的慢性肝病主要与嗜肝病毒感染有关，急性诱发事件多考虑肝脏自身的诱因（病毒的再激活、病毒重叠感染、酒精、药物等），欧美则认为感染、酗酒消化道出血等肝外因素为 ACLF 的主要诱发因素；（4）器官衰竭：各诊断标准中对胆红素、凝血功能衰竭等的定义

不同，EASL 标准将肾衰竭定义为血肌酐值≥2mg/dl，肾功能损害定义为 1.5-1.9mg/dl。NACSELD 标准将肾衰竭界定为是否需要透析，APASL 标准使用 AKIN 标准定义急性肾损伤；对于呼吸及循环衰竭，中国指南与亚太共识均认为这些是 ACLF 的晚期并发症，未将其纳入诊断标准；（5）ACLF 严重程度的评估：基于不同的肝病人群各自提出不同的预后评估模型。

鉴于东西方对 ACLF 定义及诊断标准未达成一致，为了更好的定义 ACLF，2014 年世界胃肠病组织（WGO）组织东西方肝病研究领域的专家对 ACLF 的定义初步达成共识[28]，将 ACLF 定义为一组慢性肝病患者(有或没有先前诊断的肝硬化)在急性打击下，出现急性肝功能失代偿、肝功能衰竭(表现为黄疸和 INR 延长)，伴 1 个或 1 个以上的肝外器官衰竭，导致从发病起 28d 内，或至多 3 个月内患者病死率增加的临床综合征。但该共识并未给出具体化的 ACLF 诊断标准，如慢性肝病、急性诱发事件、器官衰竭等的确切定义。WGO 推荐据慢性肝病基础将 ACLF 分为 A、B、C 三种类型。A 型是以慢性肝炎为代表的慢性肝病；B 型为代偿期肝硬化；C 型为失代偿期肝硬化。有研究对 WGO 提出的 ACLF 分型进行了验证[32]，发现一般符合 APASL 标准的是 A 型和 B 型 ACLF 患者，而符合 EASL 标准的是 B 型和 C 型 ACLF 患者。

2.2 比较几种 ACLF 诊断标准的在预测预后方面的表现

在一项印度的研究中发现[10]，与 EASL 标准相比， APASL 标准定义的 ACLF 患者的生存率更高，EASL 标准可以定义 ACLF 患者器官衰竭情况与短期高死亡率的关系。在 Dhiman RK 等人的研究中发现，由 EASL 标准筛选的 ACLF 患者的 28 天、90 天死亡率明显高于非 ACLF 患者，而 APASL 标准定义的 ACLF 患者与非 ACLF 患者死亡率差异不大，主要是因为 APASL 标准没有考虑到肝外器官损伤情况，因此遗漏了许多具有高死亡率风险的患者[33]。新加坡的一项研究也表明，与 EASL 标准定义的的 ACLF 患者相比，符合 APASL 标准的 ACLF 患者的 90 天生存率更高。主要是由于 EASL 标准定义的 ACLF 患者必须是肝硬化患者，而 APASL 标准还包括那些尚未发生肝硬化的慢性肝病患者。该研究中虽然 APASL 标准定义的 ACLF 患者的 MELD 评分高于符合 EASL 标准的 ACLF 患者，但是可能是因为 APASL 定义的 ACLF 患者发生了更严重的急性损伤，从而导致急性失代偿，但他们的基线肝功能更好，因此仍然有更高的生存率[13]。新加坡的一项研究也表明与 EASL 标准相比，由于 APASL 标准定义的患者不包括失代偿期肝硬化的患者，这部分患者具有更高的 MELD 评分，基线肝功能更好，因此 90 天生存率更高[13]。美国的一项大型研究证实与 NACSEID 标准相比，EASL 标准在识别 ACLF 的敏感性及预测 ACLF 患者 30 天死亡率方面具有更好的表现，EASL 标准定义的 ACLF-3 级患者的死亡率与 NACSEID 标准定义的 ACLF 患者死亡率相似[14]。Leão 等人通过比较 EASL、NACSELD 和 APASL 三种诊断标准在预测死亡率方面的表现，发现与 AARC 和 NACSELD 提出的标准相比，EASL 标准在预测 28 天和 90 天的死亡率方面具有更好的性能[34]。我国学者 Cao 等人在比较 EASL 标准与 NACSELD 标准在预测 ACLF 患者预后表现的研究表明[12]，在预测 7 天死亡率方面，NACSELD 标准优于 EASL 标准，而在预测 28、90 天死亡率方面，EASL 标准优于 NACSELD 标准，并且提出可以将 NACSELD 标准可用于入院后快速识别死亡率风险较高的患者，以考虑进行 ICU 监护或者姑息治疗；对于非 NACSELD-ACLF 患者，进一步使用 EASL 标准进行风险评估，对于符合 EASL 标准的 ACLF 患者可考虑进行早期肝移植，以降低死亡率。 NACSELD 标准可以通过床旁体格检查等确定，无需常规实验室检查，操作更加简易，而 EASL 标准在识别急需肝移植患者方面更为敏感。

通过对 EASL、NACSELD 以及 APASL 标准用于预测我国 ACLF 患者的 28 天、90 天死亡率方面的相关研究的回顾[35-39]，发现三大国际诊断标准在我国肝病人群也同样广泛使用。我国的 CMA 标准及 COSSH 标准国外相关研究较少，日本的一项全国性研究表明[11]，血清胆红素水平≥10mg/dL 的患者的预后与血清胆红素水平在 5-10mg/dL 的患者没有差异，APASL 标准更适合用于早期识别日本的 ACLF 患者。我国学者通过对 COSSH 标准与 EASL 标准预测伴或不伴肝硬化患者预后的研究中发现[38]，对伴或不伴肝硬化的患者 EASL 标准均能较好的早期识别 ACLF，而 COSSH 标准则能更好的预测不伴肝硬化的 ACLF 患者的预后。基于上述国内外相关的前提研究的回顾（整理见表 2），我们发现 APASL 标准可用于早期识别 ACLF 患者，COSSH 标准、EASL 标准、NACSELD 标准在预测器官衰竭与短期高死亡率方面表现较好，可用于筛选出病情危重的需要重症监护或者肝移植的 ACLF 患者。不难发现在同一研究人群中，不同诊断标准定义的 ACLF 死亡率差异较大，即使是相同的的诊断标准下，在不同研究队列的 ACLF 患者的预后存在明显的差异。因此，在临床实际工作中，临床医生在识别 ACLF 患者方面，需要综合考虑，选用哪种诊断标准。在筛选高危患者及急需肝移植的患者方面，参照美国胃肠病学院最新发布的指南[40]，可通过 EASL-CLIF 序贯器官衰竭评分或 NACSELD 器官衰竭评分评估器官衰竭的严重程度，优化 ICU 管理，使需要肝移植的患者尽早受益。

3.小结

ACLF 是发生在慢性肝病伴或不伴肝硬化患者中的一种潜在可逆性疾病，在缺乏基础肝病治疗、肝脏支持治疗或者肝移植的情况下，可能会导致多器官功能衰竭和 3 个月内死亡[40]。目前尚无全球公认的 ACLF 诊断标准，国内外 ACLF 的诊断标准存在着较大的差异，临床医生在实际工作中选用何种 ACLF 的诊断标准，可根据慢性肝病的病因、临床特征等综合考虑，尽可能早期识别 ACLF 患者，优化 ICU、姑息治疗和肝移植等临床决策。同时，加强地区间的

带格式的: 字体:（默认）宋体

批注 [74]: 这部分患者是指失代偿肝硬化患者？那后面部分基线功能是否更好？

批注 [75]: 此处失代偿肝硬化患者基线肝功能是更好还是更差？

批注 [76]: NACSELD 诊断标准中，肾脏功能评判需要实验室检查，此处结论值得商榷，建议修改。

合作，针对不同病因的 ACLF 展开全球性的研究，建立全球统一的 ACLF 诊断标准也是未来值得关注的方向。

表 1：东西方 ACLF 诊断标准的不同之处

	东方（CMA/APASL）	西方(EASL/NACSELD)
目的	发现最佳救治时机	筛选肝移植人群
主要病因	HBV 感染	酒精性肝病，其次 HCV 感染
肝病基础	CMA：肝硬化或非肝硬化 APASL：肝硬化或非肝硬化的慢性肝病（排除先前发生过肝硬化失代偿的患者）	肝硬化
主要诱因	HBV 激活	细菌感染、酗酒
ACLF 发生的时间窗	4 周	未确定
器官衰竭强调重点	强调肝脏本身功能衰竭	强调全身多器官功能衰竭
胆红素水平界定	CMA：TBil ≥171μmol／L 或每日上升≥17.1μmol /L; APASL: TBil ≥85μmol／L	EASL:TBil ≥12mg/dl NACSELD：未纳入
凝血功能障碍	INR≥1.5 或 PTA＜40%	EASL:INR≥2.5，或血小板计数≤20x10^3/μl NACSELD：未纳入
肾脏	APASL：使用 AKIN 标准	EASL：肾衰竭：血肌酐值≥2mg/dl；肾功能损害：1.5-1.9mg/dl。 NACSELD：是否需要透析
呼吸	未纳入	EASL：呼吸衰竭：PaO2/FiO2≤200，89＜SpO2/FiO2≤214 或需要机械通气 NACSELD:呼吸衰竭:需要机械通气设备支持
循环	未纳入	EASL：循环衰竭使用多巴胺、特利加压素等血管活性药物维持血压 NACSELD:循环衰竭补液后 MAP＜60mmHg 或收缩压较基线值下降 40mmHg
肝性脑病	任意级别肝性脑病均有诊断意义	EASL：神经衰竭：III/IV级肝性脑病；仅合并其他器官衰竭时，I-II 级肝性脑病有诊断意义 NACSELD：神经衰竭：III/IV级肝性脑病
腹水	有诊断意义	未纳入
严重程度评估	APASL：AARC 评分 CMA：ACLF 的分期 COSSH 评分（HBV-ACLF）	EASL：CLIF-SOFA 评分 NACSELD：NACSELD-ACLF 评分

表 2：各大 ACLF 诊断标准在预测 ACLF 患者预后对比

第一作者及文献	APASL-AARC		EASL		NACSELD		COSSH		CMA	
	28 天死亡率	90 天死亡率	28 天死亡率	90 天死亡率	28 天死亡率	90 天死亡率	28 天死亡率	90 天死亡率	28 天死亡率	90 天死亡率
RK [33]	/	35.7%	/	53.1%	/	/	/	/	/	/

Selva[13]	/	35.7%	/	53.3%	/	/	/	/	/	/
Leão[34]	50.0%	64.3%	53.5%	78.0%	83.3%	100%	/	/	/	/
Zhang[36]	/	13.1%	/	59.3%	/	/	/	/	25.3%	/
Shi[35]	/	/	49.4%	63.0%	/	/	/	/	/	/
Xu[39]	24.8%	42.9%	/	/	/	/	/	/	/	/
Cao[12]	/	/	41.6%	62.9%	62.9%	94.3%	/	/	/	/
Wu[37]	0.7%	5.1%	40.7%	63.2%	/	/	/	/	/	/
Dong[38]	/	/	50.2%	57.2%	/	/	37.1%	47.5%	/	/

作者贡献声明：王霞负责文献的收集、整理以及文章撰写；杨晋辉负责文章质量和审校；郑梦瑶、江婷、徐智媛负责文章的修改；马红琳协助整理文献资料。

利益冲突：所有作者均不存在利益冲突。

带格式的：两端对齐

带格式的：字体：（默认）+中文正文（宋体），（中文）+中文正文（宋体），五号，非加粗

参考文献：

1. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. Gastroenterology. 2013;144(7):1426-37, 37 e1-9.DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
2. Mezzano G, Juanola A, Cardenas A, et al. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis[J]. Gut. 2021.DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322161.
3. Ohnishi H, Sugihara J, Moriwaki H, et al. Acute liver failure[J]. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. 1995(7):243-6.
4. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL)[J]. Hepatol Int. 2009;3(1):269-82.DOI: 10.1007/s12072-008-9106-x.
5. Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update[J]. Hepatol Int. 2019;13(4):353-90.DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3.
6. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014[J]. Hepatol Int. 2014;8(4):453-71.DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2.
7. Choudhury A, Jindal A, Maiwall R, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models[J]. Hepatol Int. 2017;11(5):461-71.DOI: 10.1007/s12072-017-9816-z.
8. Lin X, Huang X, Wang L, et al. Prognostic Value of Acute-On-Chronic Liver Failure (ACLF) Score in Critically Ill Patients with Cirrhosis and ACLF[J]. Med Sci Monit. 2020;26:e926574.DOI: 10.12659/MSM.926574.
9. Lal BB, Sood V, Khanna R, et al. How to identify the need for liver transplantation in pediatric acute-on-chronic liver failure?[J]. Hepatol Int. 2018;12(6):552-9.DOI: 10.1007/s12072-018-9901-y.
10. Amarapurkar D, Dharod MV, Chandnani M, et al. Acute-on-chronic liver failure: a prospective study to determine the clinical profile, outcome, and factors predicting mortality[J]. Indian J Gastroenterol. 2015;34(3):216-24.DOI: 10.1007/s12664-015-0574-3.
11. Mochida S, Nakayama N, Ido A, et al. Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan[J]. Hepatol Res. 2018;48(4):219-24.DOI: 10.1111/hepr.13066.
12. Cao Z, Liu Y, Cai M, et al. The Use of NACSELD and EASL-CLIF Classification Systems of ACLF in the Prediction of Prognosis in Hospitalized Patients With Cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol. 2020;115(12):2026-35.DOI:10.14309/ajg.0000000000000771.
13. Selva Rajoo A, Lim SG, Phyo WW, et al. Acute-on-chronic liver failure in a multi-ethnic Asian city: A comparison of patients identified by Asia-Pacific Association for the Study of the Liver and European Association for the Study of the Liver definitions[J]. World J Hepatol. 2017;9(28):1133-40.DOI: 10.4254/wjh.v9.i28.1133.
14. Li F, Thuluvath PJ. EASL-CLIF criteria outperform NACSELD criteria for diagnosis and prognostication in ACLF[J]. J Hepatol. 2021.DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.033.
15. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients With cirrhosis: the north american consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience[J]. Hepatology.

带格式的：允许文字在单词中间换行

2012;56(6):2328-35.DOI: 10.1002/hep.25947.

16. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures[J]. Hepatology. 2014;60(1):250-6.DOI: 10.1002/hep.27077.

17. O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis[J]. Hepatology. 2018;67(6):2367-74.DOI: 10.1002/hep.29773.

18. Rosenblatt R, Shen N, Tafesh Z, et al. The North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease-Acute-on-Chronic Liver Failure Score Accurately Predicts Survival: An External Validation Using a National Cohort[J]. Liver Transpl. 2020;26(2):187-95.DOI: 10.1002/lt.25696.

19. Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey[J]. J Gastroenterol. 2010;45(1):86-94.DOI: 10.1007/s00535-009-0128-5.

20. Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, et al. A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan[J]. Hepatol Res. 2018;48(4):303-12.DOI: 10.1111/hepr.13064.

21. Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, et al. Nationwide survey for patients with acute-on-chronic liver failure occurring between 2017 and 2019 and diagnosed according to proposed Japanese criteria[J]. J Gastroenterol. 2021;56(12):1092-106.DOI: 10.1007/s00535-021-01834-8.

22. 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组，中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组．肝衰竭诊疗指南[J]．中华肝脏病杂志. 2006;14(9):643-6.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2006.04.001.

Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Diseases and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Diagnostic and treatment guidelines for liver failure[J].Chin J Hepatol.2006;14(9):643-646.DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2006.04.001.

23. 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组，中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组．肝衰竭诊治指南(2012 年版) [J]．中华肝脏病杂志. 2013;21(3):177-83.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.03.006.

Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Diseases and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Diagnostic and treatment guidelines for liver failure (2012 version)[J].Chin J Hepatol. 2013;21(3):177-83.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.03.006.

24. 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组，中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组．肝衰竭诊治指南(2018 年版) [J]．中华肝脏病杂志. 2019;27(1):18-26.DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.006.

Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Diseases and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Diagnostic and treatment guidelines for liver failure (2018 version)[J].Chin J Hepatol.2019;27(1):18-26.DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.006.

25. Zhang J, Li J, Chen Y, et al. Prognostic Factors Related to the Mortality Rate of Acute-on-Chronic Liver Failure Patients[J]. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021;14:2573-80.DOI: 10.2147/DMSO.S309641.

26. 李晨, 朱冰, 吕飒, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭前期患者诊断标准的探讨[J]. 中华肝脏病杂志,2018,26(2):130-135.DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.02.011.

Li C, Zhu B, Lyu S, et al. Discussion and evaluation of diagnostic criteria for hepatitis B virus-related acute-on-chronic pre-liver failure[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2018;26(2):130-5.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.02.011.

27. 李海.CATCH-LIFE 中国多中心研究对慢加急性肝衰竭前期概念验证和新思路[J].中华肝脏病杂志,2020,28(4):307-309.DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20200316-00115.

Li H. CATCH-LIFE China multi-center study for pre-acute-on-chronic liver failure: proof of concept and new thoughts[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2020;28(4):307-9.DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200316-00115.

28. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure[J]. Gastroenterology. 2014;147(1):4-10.DOI: 10.1053/j.gastro.2014.05.005.

29. 穆秀颖，童晶晶，许祥，等．世界胃肠病组织慢加急性肝衰竭分型的临床应用[J]．国际流行病学传染病学杂志 2018;45(6):390-4.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2018.06.004.

Mu XY, Tong JJ, XU X, et al.Clinical application of acute-on-chronic liver failure classification recommended by World Gastroenterology Organization[J]. International Journal of Epidemiology and Infectious Disease . 2018;45(6):390-4.DOI:

10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2018.06.004.
30. 徐曼曼, 孔明, 曹影影, 等. 全国疑难及重症肝病攻关协作组（CNSLD）.慢加急性肝衰竭分型新视点：基于临床转归的动态分型新标准[J].中华肝脏病杂志,2020,28(4):319-325.DOI:10.3760/cma.j.cn501113-0309-00099.
Xu MM, Kong M, Cao YY, et al. A new perspective on acute-on-chronic liver failure based on clinical outcome of dynamic classification criteria[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2020;28(4):319-25.DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-0309-00099.
31. Wu T, Li J, Shao L, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Gut. 2018;67(12):2181-91.DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314641.
32. Dong X, He J, Chen W, et al. Characteristics and outcomes of acute-on-chronic liver failure patients with or without cirrhosis using two criteria[J]. Sci Rep. 2020;10(1):8577.DOI: 10.1038/s41598-020-65529-5.
33. Mu X, Tong J, Xu X, et al. World Gastroenterology Organisation classification and a new type-based prognostic model for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021;45(3):101548.DOI: 10.1016/j.clinre.2020.09.009.
34. Dhiman RK, Agrawal S, Gupta T, et al. Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment is better than the Asia-Pacific Association for the Study of Liver criteria for defining acute-on-chronic liver failure and predicting outcome[J]. World J Gastroenterol. 2014;20(40):14934-41.DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14934.
35. Leao GS, Lunardi FL, Picon RV, et al. Acute-on-chronic liver failure: A comparison of three different diagnostic criteria[J]. Ann Hepatol. 2019;18(2):373-8.DOI: 10.1016/j.aohep.2019.01.001.
36. Shi Y, Yang Y, Hu Y, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults[J]. Hepatology. 2015;62(1):232-42.DOI: 10.1002/hep.27795.
37. Zhang Q, Li Y, Han T, et al. Comparison of current diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure[J]. PLoS One. 2015;10(3):e0122158.DOI: 10.1371/journal.pone.0122158.
38. Wu J, Li YY, Hu JH, et al. Differential characteristics and prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure defined by European Association for the Study of the Liver - Chronic Liver Failure criteria[J]. Hepatol Res. 2018;48(2):153-64.DOI: 10.1111/hepr.12909.
39. Xu M, Kong M, Yu P, et al. Acute-On-Chronic Liver Failure Defined by Asian Pacific Association for the Study of the Liver Should Include Decompensated Cirrhosis[J]. Front Med (Lausanne). 2021;8:750061.DOI: 10.3389/fmed.2021.750061.
40. Bajaj JS, O'Leary JG, Lai JC, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Clinical Guidelines[J]. Am J Gastroenterol. 2022;117(2):225-52.DOI: 10.14309/ajg.0000000000001595.
1. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. Jun 2013;144(7):1426-1437, 1437 e1421-1429.
2. Mezzano G, Juanola A, Cardenas A, et al. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis. *Gut*. Jan 12 2021.
3. Ohnishi H, Sugihara J, Moriwaki H, Muto Y. Acute liver failure. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*. 1995(7):243-246.
4. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int*. Mar 2009;3(1):269-282.
5. Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatol Int*. Jul 2019;13(4):353-390.
6. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int*. Oct 2014;8(4):453-471.
7. Choudhury A, Jindal A, Maiwall R, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models. *Hepatol Int*. Sep 2017;11(5):461-471.
8. Lin X, Huang X, Wang L, et al. Prognostic Value of Acute-On-Chronic Liver Failure (ACLF) Score in Critically Ill Patients with Cirrhosis and ACLF. *Med Sci Monit*. Sep 26 2020;26:e926574.
9. Lal BB, Sood V, Khanna R, Alam S. How to identify the need for liver transplantation in pediatric acute-on-chronic liver failure? *Hepatol Int*. Nov 2018;12(6):552-559.
10. Amarapurkar D, Dharod MV, Chandnani M, et al. Acute-on-chronic liver failure: a prospective study to determine the clinical profile, outcome, and factors predicting mortality. *Indian J Gastroenterol*. May 2015;34(3):216-224.

带格式的: 缩进: 首行缩进: 0 厘米, 左 3.5 字符

带格式的: 允许文字在单词中间换行

11. Mochida S, Nakayama N, Ido A, et al. Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res.* Mar 2018;48(4):219-224.
12. Cao Z, Liu Y, Cai M, et al. The Use of NACSELD and EASL-CLIF Classification Systems of ACLF in the Prediction of Prognosis in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* Dec 2020;115(12):2026-2035.
13. Selva Rajoo A, Lim SG, Phyo WW, et al. Acute-on-chronic liver failure in a multi-ethnic Asian city: A comparison of patients identified by Asia-Pacific Association for the Study of the Liver and European Association for the Study of the Liver definitions. *World J Hepatol.* Oct 8 2017;9(28):1133-1140.
14. Li F, Thuluvath PJ. EASL-CLIF criteria outperform NACSELD criteria for diagnosis and prognostication in ACLF. *J Hepatol.* Jun 5 2021.
15. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients With cirrhosis: the north american consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. *Hepatology.* 2012;56(6):2328-2335.
16. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology.* Jul 2014;60(1):250-256.
17. O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology.* Jun 2018;67(6):2367-2374.
18. Rosenblatt R, Shen N, Tafesh Z, et al. The North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease-Acute-on-Chronic Liver Failure Score Accurately Predicts Survival: An External Validation Using a National Cohort. *Liver Transpl.* Feb 2020;26(2):187-195.
19. Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2010;45(1):86-94.
20. Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, et al. A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res.* Mar 2018;48(4):303-312.
21. Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, et al. Nationwide survey for patients with acute-on-chronic liver failure occurring between 2017 and 2019 and diagnosed according to proposed Japanese criteria. *J Gastroenterol.* Dec 2021;56(12):1092-1106.
22. 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组，中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. *中华肝脏病杂志.* 2006;14(9):643-646.
23. 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组，中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012 年版). *中华肝脏病杂志.* 2013;21(3):177-183.
24. 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组，中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版). *中华肝脏病杂志.* 2019;27(1):18-26.
25. Zhang J, Li J, Chen Y, Ding M, Duan Z. Prognostic Factors Related to the Mortality Rate of Acute-on-Chronic Liver Failure Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:2573-2580.
26. Li C, Zhu B, Lyu S, You SL. Discussion and evaluation of diagnostic criteria for hepatitis B virus-related acute-on-chronic pre-liver failure. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* Feb 20 2018;26(2):130-135.
27. Li H. CATCH-LIFE China multi-center study for pre-acute-on-chronic liver failure: proof of concept and new thoughts. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* Apr 20 2020;28(4):307-309.
28. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology.* Jul 2014;147(1):4-10.
29. 穆秀颖，童晶晶，许祥, et al. 世界胃肠病组织慢加急性肝衰竭分型的临床应用. *国际流行病学传染病学杂志* 2018;45(6):390-394.
30. Xu MM, Kong M, Cao YY, et al. A new perspective on acute-on-chronic liver failure based on clinical outcome of dynamic classification criteria. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* Apr 20 2020;28(4):319-325.
31. Wu T, Li J, Shao L, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Gut.* Dec 2018;67(12):2181-2191.
32. Mu X, Tong J, Xu X, et al. World Gastroenterology Organisation classification and a new type-based prognostic model for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* May 2021;45(3):101548.
33. Dhiman RK, Agrawal S, Gupta T, Duseja A, Chawla Y. Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment is

better than the Asia-Pacific Association for the Study of Liver criteria for defining acute-on-chronic liver failure and predicting outcome. *World journal of gastroenterology.* Oct 28 2014;20(40):14934-14941.

34. Leao GS, Lunardi FL, Picon RV, Tovo CV, de Mattos AA, de Mattos AZ. Acute-on-chronic liver failure: A comparison of three different diagnostic criteria. *Ann Hepatol.* Mar - Apr 2019;18(2):373-378.

35. Shi Y, Yang Y, Hu Y, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology.* Jul 2015;62(1):232-242.

36. Zhang Q, Li Y, Han T, et al. Comparison of current diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122158.

37. Wu J, Li YY, Hu JH, et al. Differential characteristics and prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure defined by European Association for the Study of the Liver - Chronic Liver Failure criteria. *Hepatol Res.* Feb 2018;48(2):153-164.

38. Dong X, He J, Chen W, et al. Characteristics and outcomes of acute-on-chronic liver failure patients with or without cirrhosis using two criteria. *Sci Rep.* May 22 2020;10(1):8577.

39. Xu M, Kong M, Yu P, et al. Acute-On-Chronic Liver Failure Defined by Asian Pacific Association for the Study of the Liver Should Include Decompensated Cirrhosis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:750061.

40. Bajaj JS, O'Leary JG, Lai JC, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Clinical Guidelines. *Am J Gastroenterol.* Feb 1 2022;117(2):225-252.